

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

1011

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Muriel CHALOINE, épouse COLLETAS

Née le 5 mars 1942, à Vézilly (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

197

Histaminémie et syndromes myéloprolifératifs
Application possible à la surveillance des sujets
exposés au benzène et aux radiations

Président : M. GAULTIER, Professeur

PARIS — 1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Muriel CHALOINE, épouse COLLETAS

Née le 5 mars 1942, à Vézilly (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le

197

Histaminémie et syndromes myéloprolifératifs
Application possible à la surveillance des sujets
exposés au benzène et aux radiations

Président : M. GAULTIER, Professeur

PARIS — 1970



A MA MERE

A MON PERE

En remerciements et en témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON FILS

A MON MARI

Avec toute ma tendresse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550208_0035

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Michel GAULTIER

Professeur de Clinique de Toxicologique à la
Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de reconnais-
sance pour le grand hon-
neur qu'il nous a fait en
présidant cette thèse

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE Pierre GERVAIS

A qui nous devons d'avoir
accompli ce travail -
Qu'il trouve ici l'ex-
pression de notre grati-
tude et infinie recon-
naissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUSSER

Pour l'aide qu'il nous a
apporté.
Qu'il soit assuré de
notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. PARROT
et ses collaborateurs

Que nous remercions vivement d'avoir bien voulu effectuer les dosages pour nous.

Histaminémie et syndrômes myéloprolifératifs. Application possible à la surveillance des sujets exposés au benzène et aux radiations

INTRODUCTION

I - HISTORIQUE - PHYSIOPATHOLOGIE

A - Origine

B - Métabolisme

- 1) Métabolisme de l'histamine endogène
- 2) Métabolisme de l'histamine exogène
- 3) Libération

C - Rôle physio-pathologique

- 1) Physiologie
- 2) Rôle pathologique
 - a) Manifestations cliniques provoquées par la libération d'histamine
 - b) Hypersensibilité
 - c) Allergie
 - d) Choc anaphylactique

II - METHODES DE DOSAGE

A - Dosages biologiques

B - Dosages chimiques

- 1) Simples
- 2) Fluorométrique
- 3) Méthode isotopique

III - RESULTATS ANTERIEURS

A - Par dosage biologique

B - Par dosage chimique

- 1) Simple
- 2) Automatisé

IV - PATHOLOGIE ET RESULTATS PERSONNELS

A - Sujets normaux

B - L'allergie

C - Mastocytoses

D - Syndrômes myélo-prolifératifs

- 1) Leucémie myéloïde chronique et états leucémoides

- a) Observation d'un cas de LMC benzénique
 - b) Dosages dans divers cas de LMC
 - c) Les hyperleucocytoses préleucémiques
- 2) Maladie de Vaquez
 - 3) Autres affections hématologiques

V - DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Longtemps purement biologique, le dosage d'histamine pouvait difficilement être utilisé de façon courante. L'apparition des méthodes fluorométriques et leur mise en jeu automatique ont permis de proposer cette méthode à l'usage courant des cliniciens.

L'histamine peut être dosée dans le sang total et dans le plasma. Normalement le taux reste faible, ainsi des taux de 0,020 à 0,060 microgrammes par millilitre sont courants. Le dosage urinaire est également possible mais la fluorométrie est alors perturbée par différents composés contenus dans les urines.

L'adjonction in vitro d'un allergène au sang total d'un sujet présentant une allergie anaphylactique à cette substance, provoque une élévation du taux de l'histamine plasmatique.

Dans le sang total le taux de l'histamine est élevé dans les syndrômes myéloprolifératifs, particulièrement dans la maladie de Vaquez, et encore plus dans les leucoses myéloïdes. Le chiffre peut atteindre plusieurs centaines de microgrammes par millilitre dans ces affections. Il semble s'agir d'un symptôme précoce et spécifique.

Dans les mastocytoses, c'est surtout dans les urines que des élévations considérables du taux d'histamine ont été décrites.

Notre propos est de préciser si l'hyperhistaminémie doit être considérée comme un symptôme fondamental et précoce de la leucémie myéloïde et si elle doit prendre une grande importance dans la surveillance des travailleurs exposés au benzène et aux rayons X.

I - HISTORIQUE - PHYSIOPATHOLOGIE

L'histamine a été synthétisée par Windaus et Vogt (Allemagne), identifiée dans l'ergot de seigle par Barger et Dâle en 1910 (Angleterre) (15), puis fut retrouvée dans les organismes supérieurs par Best et Dâle en 1927.

A - Origine

L'histamine est formée par le noyau imidazole sur lequel est greffée en position 4 une chaîne aminoethyl.

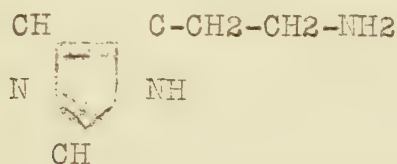


figure 1 : formule de l'histamine

Elle a deux origines :

a - alimentaire, on la trouve dans le vin, la bière, les fromages, les conserves de poissons; cette histamine est peu absorbée par l'intestin. Il y a une différence de toxicité entre les voies buccales et sous-cutanées.

b - l'histidine. L'histamine se forme par décarboxylation de l'histidine, acide aminé normal de l'alimentation et constitutif de la presque totalité des protéines : sérum albumine, sérum globuline (histidine exogène) et des tissus : muscles, (histidine endogène).

L'histamine existe dans tous les tissus des mammifères, mais varie selon l'espèce et, pour une espèce donnée, selon l'âge: le fœtus et l'embryon en sont privés. Elle augmente après la naissance. Sa concentration est importante dans les tissus ectodermiques, où elle se trouve sous forme inactive. Il y a apparition

tion parallèle des mastocytes (inexistants chez l'embryon) et de l'histamine.

Les mastocytes sont des cellules du tissu conjonctif. On en trouve dans la peau, le thymus, l'utérus, la vessie, la langue, les synoviales, le mésentère et surtout autour des capillaires et des vaisseaux, mais on peut en voir dans n'importe quel organe. Le mastocyte se caractérise par la présence de granulations métachromatiques dans son cytoplasme. Ce sont ces granulations qui contiennent de l'histamine, mais aussi de l'héparine et de la 5-hydroxytryptamine. La preuve est faite des rapports étroits entre mastocyte, histamine et héparine : ils sont absents chez le fœtus. Il y a parallélisme entre l'abondance en mastocytes et la teneur en histamine ou héparine de certains organes, les tumeurs à mastocytes ont un taux élevé d'histamine.

L'histamine est surtout mastocytaire, mais il existe une histamine extra-mastocytaire en rapport avec les mitochondries (muqueuse gastrique).

Le sang renferme peu d'histamine. Elle est localisée dans les éléments figurés, et en particulier dans les basophiles. Sous quelle forme se trouve l'histamine dans les tissus? Mac Intosh et Paton pensent qu'elle forme avec l'héparine un précipité inactif. Parrot a montré que sur l'iléon de cobaye, la contracture provoquée par l'histamine était inhibée par l'héparine.

Puisque, malgré l'importance du taux d'histamine contenue dans les tissus, on n'observe les signes caractéristiques de l'administration d'histamine que dans des circonstances particulières, cette substance doit exister sous deux formes : (Halpern)

- une forme labile,

- une forme plus stable libérée sous l'action de réactifs très puissants, et lors de phénomènes pathologiques : grand choc anaphylactique, inflammation.

Dans le sang elle est captée par une protéine sérique, une ~~6~~ globuline qui la rend inactive.

B - Métabolisme

I - Métabolisme de l'histamine endogène

L'histidine est un acide aminé, indispensable à la croissance.

L'intestin grêle absorbe l'histidine exogène, mais nous synthétisons aussi une histidine endogène.

L'histidine entre dans la composition des polypeptides, des protéines, et ce n'est qu'une faible partie qui est métabolisée par le chemin de l'histamine. Ceci a été vérifié par marquage au ^{14}C en 1952 par Shayer (73).

L'histidine, sous l'action d'une enzyme, l'histidine de carboxylase, subit une décarboxylation oxydative qui la transforme en une amine = l'histamine.

Cette enzyme peut avoir une origine bactérienne ou tissulaire (foie - rein); elle est en grande quantité dans les basophiles des LMC son co-enzyme est la vit. B6. Elle peut être inhibée par des dérivés de l'isoquinoline, par les salicylates, le benzène. Ceci a été démontré par Parrot et Laborde (1955-1960) (56).

Catabolisme -

La plus grande partie de l'histamine est oxydée, le reste est éliminé sous forme libre ou conjuguée, après méthylation ou acétylation.

Une quantité toujours faible est libre dans les urines,

on en retrouve aussi dans les matières fécales.

L'acétylation se fait sur la chaîne latérale et donne une acétylhistamine, sous l'action de l'Acétyl coenzyme A. Le produit est éliminé dans les urines.

La méthylation se fait avec l'azote et donne une méthylhistamine qui sera transformée en acide méthylimidazol- acétique. Une autre enzyme produit une désamination avec oxydation, c'est l'histaminase. Les produits de dégradation, sont aussi retrouvés dans les urines. Cette histaminase est présente dans les bactéries, les végétaux supérieurs et les mammifères; absente dans la muqueuse gastrique. Dans le sang elle est plaquettaire. Elle est détruite par l'aminoguanidine, mais son rôle est moins important que les enzymes acétylants ou méthylants.

L'unité histaminase détruit 1mg d'histamine.

2 - Métabolisme de l'histamine exogène

Elle provient de la synthèse de l'histamine par les bactéries intestinales ou de l'ingestion d'aliments contenant de l'histamine. Le thon en est très riche et peut être la cause d'intoxications (58).

Cette histamine ne suit pas le même chemin que l'histamine endogène : elle est captée par les cellules (Halpern et Neveu). L'histaminase cellulaire la détruit.

Cette histamine est indépendante des mastocytes. Elle est retrouvée dans les urines sous forme libre ou conjuguée. On pense qu'il y a dans l'organisme un débit constant d'histamine. Le catabolisme de l'histamine est très lent, ce qui l'oppose à la brutalité de la libération.

3 - Libération (8)

L'histamine se trouve dans les mitochondries ou dans les granulations métachromatiques, alors que les enzymes : histaminase ou histidine-décarboxylase sont dans le cytoplasme. Cette séparation la bloque et la rend physiologiquement inactive. On a aussi prouvé le blocage de la nocivité de l'histamine par des sérums protecteurs in vivo (Benda 1947) ou in vitro (Parrot 1957). La libération dans la circulation se fait sous l'influence de substances dites histamino-libératrices et elle devient alors toxique. Elle est active à très faible dose, puisqu'il suffit d'en injecter dans le derme 1/1000 mg pour provoquer la "triade de Lewis" : gonflement, rougeur, démangeaison (réflexe d'axone).

Elle peut être libérée :

- a) - Sous l'influence de facteurs extérieurs (froid, émotion).
- b) - En présence d'un complexe antigène-anticorps de type IgE, on pense qu'une activation protéasique détache l'histamine de la protéine.
- c) - Par des substances chimiques. Cette libération a été étudiée
 - in vivo : de façon indirecte, par l'augmentation de la perméabilité, par la diminution de la pression artérielle du chien, par augmentation de la sécrétion gastrique ou la broncho-constriction.
 - : de façon directe, par l'augmentation de l'histaminémie et de l'histaminurie et par l'étude des mastocytes.
 - in vitro : sur des organes isolés ou des tissus isolés.
- d) - Par la provocation d'un choc anaphylactique :
 - anaphylaxie active : on injecte à un animal une substance protéinique, quelques semaines plus tard une nouvelle injection provoque un choc.
 - anaphylaxie passive : on injecte du sérum d'animaux sensibilisés

à des animaux neufs pour obtenir le choc.

De nombreuses substances sont histaminolibératrices :

- de faible poids moléculaire : des amines, des alcaloïdes.
- des macromolécules : peptones, venins, polymyxines B. Le chloroplatinate donne une maladie, la platinose, qui comporte asthme et eczéma et relève à la fois de libération d'histamine et d'une sensibilisation.
- des médicaments comme les curares.
- certains corps comme le 48/80 sont utilisés comme réactifs histaminolibérateurs par les pharmacologues (Paton - 1951).

Les anti-histaminiques n'empêchent pas cette libération d'histamine, mais la nocivité de celle-ci, par compétition au niveau des récepteurs.

L'histaminémie peut être augmentée aussi par destruction tissulaire, les grands traumatisés ont un taux important d'histamine.

La grossesse, augmente aussi l'histaminémie.

Certains corps au contraire s'opposent à la libération : corticoïdes, hormones sexuelles.

Rôle des éosinophiles dans la libération d'histamine? L'hyper éosinophilie (plus de 4 %) est liée à l'action des mastocytes. Toute agression entraîne la libération d'histamine par éclatement des mastocytes. C'est l'éosinophile-peroxydase des éosinophiles qui dégrade l'histamine des mastocytes et des basophiles. Les éosinophiles sont présents notamment au cours des états allergiques de type anaphylactique ou réaginique (présence d'Ig E).

C - Rôle physiopathologique (59)

I - Physiologie.

En 1961 Parrot disait "voici un corps, qui est présent dans tous les tissus de l'organisme, qui possède une activité pharmacologique considérable, qui intervient de toute évidence à côté d'autres substances endogènes dans de nombreuses manifestations pathologiques observées chez l'homme, or on en est encore à se demander s'il joue le moindre rôle physiologique dans les conditions normales".

Il est incontestable que l'histamine permet de lutter contre les agressions par le mécanisme de l'inflammation. Mais ce mécanisme est limité car au-delà d'une certaine concentration, elle entraîne la sécrétion antéhypophysaire d'ACTH, génératrice à son tour de la libération de corticostéroïdes s'opposant à l'inflammation.

Car on sait que le métabolisme et l'action de l'histamine dépendent des corticoides. Plusieurs travaux ont été faits à ce sujet. L'action toxique de l'histamine est aggravée par la surrenalectomie ou l'hypophysectomie.

RAPPEL DES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DE L'HISTAMINE.

a) Toxicité - elle est très variable selon les espèces, la mort se produit par un mécanisme différent (bronchospasme - collapsus).

Cette toxicité peut être annulée ou diminuée en présence de certains sérums. Parrot propose le test du pouvoir histaminopexique = une solution d'histamine mise en présence d'un sérum dialysé perd le pouvoir de faire contracter l'iléon de cobaye. L'histamine est fixée par une γ globuline = le plasma pexine I de Laborde, Parrot et Sandor (1959); cette protéine manque chez le sujet allergique, dans un grand nombre de cas.

2 - Action sur les fibres musculaires lisses.

- des vaisseaux = dilatation d'où hypotension et choc. Mais cette vaso-dilatation est capillaire, les artérioles et les veinules sont contractées. Les coronaires sont contractées.

Cette vaso-dilatation capillaire se complète d'une augmentation de la perméabilité, ce qui explique l'oedème mais aussi l'hémoconcentration au cours du choc = "véritable saignée interne"

- Les autres fibres lisses sont contractées, action ocytocique, bronchoconstriction (ceci est utilisé dans le titrage biologique des antihistaminiques.)

La contraction intestinale est utilisée pour le titrage de l'histamine sur l'iléon isolé de cobaye.

c)- les sécrétions sont augmentées sauf les sécrétions ~~mam~~maires et sudorales.

d)- Actions secondaires

Myosis, hyperglycémie, baisse de la réserve alcaline

ACTIONS PHYSIOLOGIQUES A L'ETAT NORMAL.

1 - sécrétions gastrique (Ungar); on sait que cette sécrétion n'est pas combattue par les antihistaminiques.

2 - Vaso dilatation réflexe de la peau, qui produit un érythème cutané sous l'action de divers agents froid, produit chimique.

3 - Réaction inflammatoire locale.

2) Rôle pathologique, étudié par FIESSENGER

a) Manifestations cliniques provoquées par la libération d'histamine !

Elles sont nombreuses et varient avec chaque espèce.

Chez l'homme : urticaire, oedème, hypotension, tachycardie, céphalées, rougeurs du visage, prurit, nausées, vomissements sont les plus

fréquentes.

Ces symptômes sont bien dûs à l'histamine, ce qui est confirmé par les examens de laboratoire:

Augmentation de l'histaminémie, et de l'histamine urinaire, blocage par les antihistaminiques. Mais plusieurs faits à ce sujet ont été démontrés :

1 - Il ne faut pas confondre histamine endogène et histamine exogène : en effet si la peau de l'animal réagit par prurit, oedème, érythème à la libération locale de l'histamine, elle ne réagit pas à une injection IV d'histamine exogène.

2 - Le phénomène de la tachyphylaxie existe pour l'histamine = la seconde injection n'augmente pas l'histaminémie (Halpern)

Le rôle pathologique de l'histamine est considérable et se manifeste sous des formes très variées, on lui rattache les phénomènes de sensibilisation par allergie réaginique, ou anaphylaxie. Un symptôme fréquent dans le choc histaminique : l'incoagulabilité sanguine n'est pas due à l'histamine mais certainement à la libération de l'héparine qui est contenue avec elle dans les mastocytes.

b) L'histamine intervient dans le déclenchement des manifestations de l'hypersensibilité de type immédiat, par allergie humorale réaginique. Plusieurs formes peuvent apparaître selon le terrain :

- formes respiratoires : asthme, rhume des foins, congestion nasale, éternuements, oedème laryngé ou pharyngé.

- formes cutanées : urticaire, prurit généralisé, oedème de Quincke.

c) On connaît maintenant le rôle du mastocyte dans la réaction allergique (Sagher, Even-Paz). L'antigène se fixe sur l'anticorps

réaginique lui-même fixé sur le mastocyte, qui déverse alors ses constituants. Divers facteurs peuvent influencer l'activité du mastocyte, en particulier les hormones hypophyso-surrénaliennes ou hypophyso-thyroidiennes. Si l'ACTH ou la TSH stimulent le mastocyte, les corticoides ou les hormones thyroïdiennes l'inhibent. Dans le myxoedème, l'oedème sous-cutané peut être expliqué par la stimulation du mastocyte par la TSH, lequel libère alors histamine et acide hyaluronique.

d) Dans d'autres cas le tableau évoque le choc anaphylactique : frisson, céphalées, malaise général, vomissements, dyspnée, collapsus cardio vasculaire.

Sur le plan du pronostic, anaphylaxie et allergie sont très différentes. Par son caractère général, un choc anaphylactique risque toujours d'être mortel. Les manifestations allergiques ne font courir un risque grave au malade qu'en cas d'oedème cervico-facial se propageant au larynx. L'anaphylaxie survient plus volontiers chez les sujets de terrain allergique à la suite d'une stimulation antigénique (Pénicilline, sérum, piqûre d'insecte). Les anticorps provoqués se fixent sur les fibres lisses. La désensibilisation consiste à capter ces anticorps par des injections rapprochées et croissantes d'allergène (Besredka). Alors que l'allergie-maladie apparaît chez les sujets prédisposés qui forment des anticorps réaginaires circulants, à la suite de contacts antigéniques, le plus souvent latents. Ces anticorps se fixent sous la peau, sur les mastocytes, où ils sont détectés par des tests cutanés.

La désensibilisation stimule la formation d'anticorps bloquants qui vont s'interposer entre l'allergène et les anticorps réaginaires.

II - METHODES DE DOSAGE

A - Dosages biologiques. Ils sont utilisés depuis 1910 par Dâle et Laidlaw (15), puis en 1912 par Guggenheim et Loeffler. Code (14) en 1937 a mis au point le procédé de dosage biologique proposé par Barsoun et Gaddum en 1935 (2).

La sensibilité est de l'ordre de 10^{-9} .

I - Contraction de l'iléon isolé de cobaye :

Enregistrement par la méthode de Magnus. Le fragment d'intestin est placé dans un liquide de survie (liquide de Tyrode) on place le tout dans une enceinte thermostatée avec un courant d'eau à 38° et une alimentation en Oxygène. L'iléon est fixé à la paroi par une extrémité, l'autre extrémité est reliée à un stylet enregistreur. Les contractions sont enregistrées sur un kymographe. L'amplitude de la contraction est proportionnelle au logarithme de la quantité d'histamine ajoutée au bain. Ce dosage se fait sur le sang total après extraction par l'acide trichloracétique et l'acide chlorydrique. Il faut prélever 6 à 10 ml de sang sur rinçure d'héparine, et le déprotéiniser immédiatement. Dans le plasma, il semble qu'il n'y ait pas d'histamine et la faible quantité trouvée viendrait des tissus traversés lors de la piqûre. Dans les urines, on extrait l'histamine par une résine échangeuse d'ions.

2 - Secrétion gastrique chez le chien (test d'Ungar). On opère en présence d'atropine (qui empêche les effets dus à l'acétylcholine).

3 - Chute de la pression artérielle chez le chat ou le chien.

4 - Chez l'homme sensible : triple réaction cutanée de Lewis : l'injection intradermique d'histamine entraîne : point rouge, papule d'œdème blanche, érythème rouge de vasodilatation (réaction

en cocarde).

5 - Augmentation artérielle du lapin endormi à l'éther (c'est une exception).

6 - Contraction de l'utérus isolé (sensibilité : 4×10^{-9})

7 - Action broncho-constrictive d'un aérosol d'histamine chez le cobaye, même à des doses très faibles, bronchospasme extrêmement puissant, entraînant la mort par arrêt respiratoire.

Ces tests sont contrôlés par :

- la non suppression du phénomène par l'atropine éliminant ainsi les réactions voisines dues à l'acétylcholine et aux autres parasympathomimétiques.
- suppression par contact préalable de l'échantillon avec l'histaminase.
- blocage des récepteurs par les antihistaminiques.

De toutes ces méthodes c'est l'iléon terminal de cobaye qui est l'organe de choix.

B - Dosages chimiques

I - Simple : Ces dosages manquent de spécificité.

a) Obtention et dosages de sels caractéristiques (bichlorhydrate, biphosphate, dipicrate) dont on peut déterminer les constantes physico-chimiques

b) Méthodes colorimétriques :

- Méthode diazoïque (Rosenthal et Tabor 1948) (66)

Par chromatographie, on obtient une série de taches qu'on caractérise par la réaction de diazotation de Pauly. Cette réaction caractérise le noyau imidazol , elle nécessite :

HCL + acide sulfanilique + nitrite de Na + CO_3Na_2

On obtient une coloration pourpre. Cette méthode a le défaut de

doser tous le corps possédant le groupement imidazol. Sensibilité de 1×10^{-6}

- Méthode au dinitrofluorobenzène (Mc In tire et coll. 1950, Lowry et coll. 1954) . Elle dérive des travaux de Sanger (1945). L'atome mobile de fluor du DNFB peut provoquer la substitution du reste de la molécule de réactif par l'atome d'hydrogène d'un groupe imidazole. (4I-42-77).

2 - Dosage fluorométrique (67)

L'histamine peut se combiner avec l'aldéhyde orthophtalique pour former un complexe fluorescent. Cette découverte est due à Shore (76) et ses collaborateurs en 1959.

Mais la réalisation de ce dosage est difficile. C'est pourquoi F. Ruff, A. Saindelle, E. Dutripon et J. L. Parrot ont cherché à automatiser cette méthode, et en même temps à la modifier et la simplifier. L'avantage de ce procédé est sa sensibilité et sa spécificité; mais aussi la possibilité d'étudier l'histaminémie in vivo en continu.

Méthode : L'appareil utilisé est un Auto analyseur Technicon. L'échantillon est mélangé à un liquide hémolysant. Ce mélange est dialysé contre une solution de chlorure de sodium. Le liquide de contre dialyse est alcalinisé, mélangé à du butanol, puis après séparations, mis en présence d'aldéhyde orthophtalique.

La lecture se fait au fluoromètre, 18 minutes 30 secondes après, avec une longueur d'onde d'excitation de 360 mμ et de fluorescence de 450 mμ.

Entre le fluoromètre et l'enregistreur, est placé un multiplicateur d'échelle. Le mélange hémolysant est important puisque les leucocytes doivent libérer la totalité de leur histamine; ici c'-

est le Tergitol qui a été utilisé, mis en solution avec de l'acide chlorhydrique et de l'héparine.

D'autres précautions doivent être prises : les déflexions reproduites sur les enregistrements doivent être des plateaux et non des pics, pour la précision du dosage.

D'autre part les réactifs doivent être purs.

Le dosage dans le sang ou dans d'autres liquides a été comparé au dosage biologique, toujours avec satisfaction (68).

3 - Méthode isotopique (Shayer - 1956)

L'histamine est marquée au C 14 ou au tritium. La radioactivité est surtout utilisée pour étudier le métabolisme de l'histamine. Cependant, grâce aux compteurs à scintillations il est possible de doser facilement de l'histamine radioactive (71).

III - RESULTATS INTERIEURS

A - Par dosage biologique.

Le taux moyen est de 20 à 60 $\mu\text{g/l}$ dans le sang

Dans l'urine :

histamine libre : 15 à 150 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$

histamine conjuguée : varie avec le régime

Avec l'iléon isolé de cobaye dans une solution physiologique à 29° C, des chercheurs ont mis en évidence la libération d'histamine des basophiles humains (19).

Les préparations de basophiles sont obtenues à partir de donneurs. Par centrifugation et mise en suspension dans divers substances, on obtient des concentrations de 9,6 à 25,6 pour cent. Les préparations de basophiles contiennent plus de 0,5 Millions/ml : 0,1 ml de cette solution est mis dans le bain; Les contractions sont enregistrées sur un cylindre fumé et comparées à des contractions obtenues par l'histamine. La sensibilité est de l'ordre de 0,01 μg d'histamine, comparable à celle obtenue par la méthode fluorométrique. La substance responsable des contractions est inhibée par l'addition au bain d'un anti-histaminique. Les taux obtenus sont de $2,4 \pm 0,6 \mu\text{g}$ d'histamine pour 10^6 basophiles. Il n'y a aucune relation entre l'histamine contenue et les autres cellules présentes. Dans les mastocytes il a été trouvé $40 \mu\text{g}/10^6$ mastocytes donc la quantité contenue dans les basophiles est beaucoup plus petite. Il est montré que l'histamine est contenue dans les granulations et est libérée sous l'influence du froid ou d'un mélange hypotonique, et non sous l'influence du composé 48/80 ou du sulfate de protamine comme pour les mastocytes.

B - Par dosage chimique .

I - Simple, n'est presque plus utilisé.

Des recherches ont montré la libération leucocytaire chez des allergiques. L'histamine libérée dans le plasma a été dosée selon la méthode chimique de Lowry. Les sujets allergiques présentaient un rhume des foins dû au pollen. Ceci était confirmé par les tests cutanés. L'histamine était libérée des leucocytes lorsqu'on ajoutait des très faibles quantités d'antigène (0,01 µg de protéines étrangères (pollen) par litre de sang). Cette réaction peut être bloquée par certaines substances : EDTA, citrate, oxalate. Ceci fait intervenir le rôle du calcium indispensable à la libération leucocytaire. Ces réactions sont abolies aussi à une température de 45° C. et reprennent à une température avoisinant 37°.

2 - Le dosage automatisé permet des mesures d'une grande sensibilité, descendant jusqu'à des taux de 0,015 µg par ml de sang. Ces dosages peuvent être faits :

- sur le sang : 10 ml recueillis sur 1/4 ml d'héparine, il faut faire le dosage dans l'heure qui suit.

- sur les urines, on élimine l'ammoniaque par l'alcool isoamylique. Les résultats sont exprimés en dichlorhydrate d'histamine. Les valeurs normales sont de 45 à 75 µg/l. de sang total.

Donc analogie entre les dosages biologiques et chimiques.

Le dosage fluorométrique a contribué à mettre en évidence la libération d'histamine in vivo.

Des essais ont été faits sur des chiens anesthésiés au chloralose, puis héparinés, après cathétérisme vasculaire pour prélèvement et injection (67).

Chez un chien dont le taux de base est 20 µg/l, on injecte une peptone, immédiatement l'histaminémie augmente de façon considérable

à 1250 $\mu\text{g/l}$, puis le taux redescend et se stabilise à 40 μg en 45 mn. On procède à une deuxième injection, il faut alors un certain délai pour que le taux augmente et il augmente moins que précédemment (450 μg), le taux redescend et se stabilise à nouveau à 40 μg en 30 mn. La troisième injection donne après un délai un peu plus grand, un taux encore plus bas (200 μg) puis il se stabilise à 40 μg en 20 mn. La quatrième injection ne donne rien. C'est le phénomène de tachyphylaxie. Mais cette tachyphylaxie n'est pas croisée, car si on injecte alors une substance histamino libératrice différente de la précédente, on obtient une réponse immédiate. Il semble donc que les stocks libérés soient différents.

Les figures 2 et 3 dont le tracé se lit de droite à gauche, reproduisent cette expérience.

Cette méthode d'étude en continu de l'histaminémie peut être appliquée à l'homme. Des essais ont été réalisés au cours de crises d'asthme provoquées.

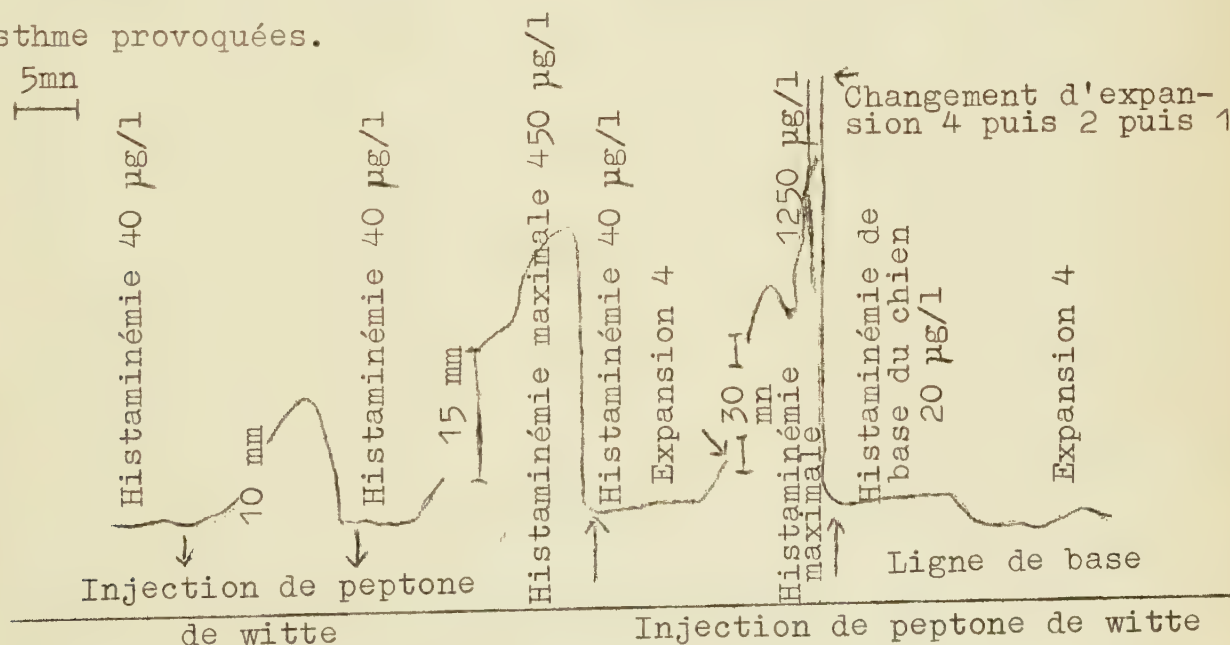


figure 2

5 mn
I

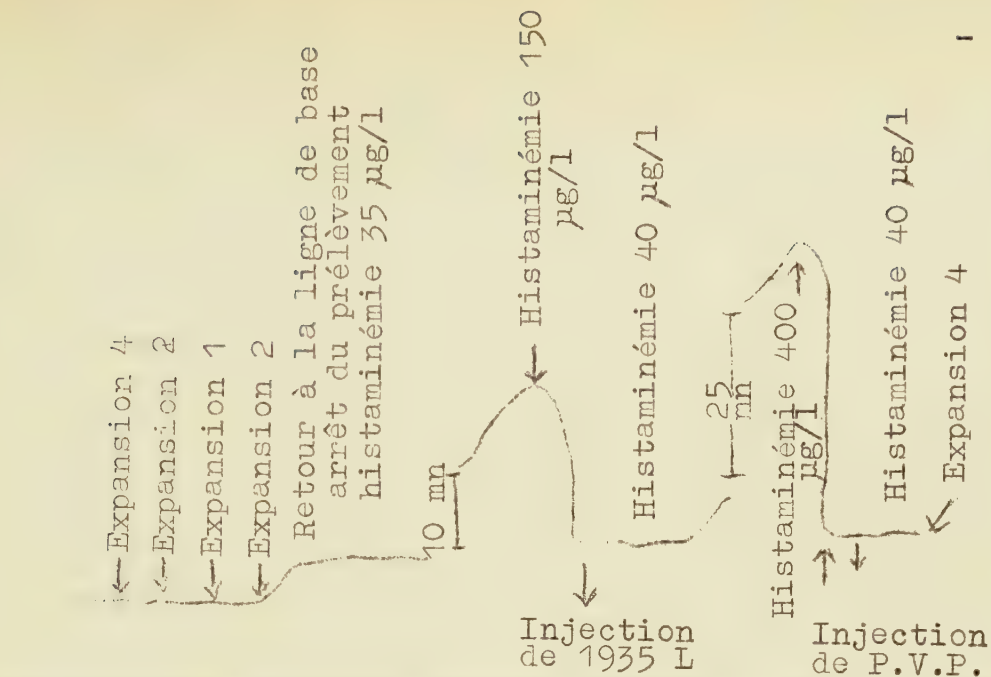


figure 3

Ces courbes sont extraites de "l'automatisation du dosage fluorométrique de l'histamine" (67)

IV - PATHOLOGIE ET RESULTATS PERSONNELS.

Nous avons fait les dosages par la méthode fluorométrique automatisée. L'histamine est augmentée dans les syndrômes myéloprolifératifs, l'allergie et les mastocytoses. Nous n'avons pas fait de dosages dans les mastocytoses.

A - Sujets normaux

Plusieurs dosages ont été faits chez des sujets normaux, nous avons trouvé des chiffres allant de 30 à 130 $\mu\text{g/l}$ de dichlorhydrate d'histamine.

B - L'allergie

La mesure du pouvoir histamino-pexique garde un intérêt chez l'enfant qui présente des états allergiques de diagnostic difficile.

Rappelons la libération leucocytaire d'histamine, lorsqu'on met en présence l'allergène avec les leucocytes du patient, qui ont fixé la réagine. Chez les sujets désensibilisés, les leucocytes ne libèrent plus d'histamine. Il y a diminution parallèle de la sensibilité des leucocytes et des symptômes cliniques, lors de la désensibilisation.

On sait maintenant, grâce aux travaux d'Ishizaka (34), que ce sont les immunoglobulines Ig E (réagines) qui sont responsables de la libération d'histamine des leucocytes des sujets sensibles. De plus, il est prouvé que l'Ig E se trouve sur les basophiles et que c'est la réaction allergène-Ig E qui libère l'histamine. Ceci a été montré par le blocage des Ig E par du sérum anti-Ig E obtenu chez le lapin.

Les réagines allergiques sont des immunoglobulines Ig E et ceci est valable pour tous les antigènes. Les travaux de Jo-

hanson, confirmés par Gérald, montrent que le taux d'Ig E dans le sérum peut être utilisé comme diagnostic de l'allergie; le taux est plus élevé chez l'allergique que chez le sujet normal et décroit après désensibilisation.

Les immunoglobulines IgE sont aussi présentes sur les cellules cibles : les mastocytes, comme l'ont montré les études faites sur le singe. Cet animal possède une immunoglobuline qui donne une réaction croisée avec l'Ig E humaine. On sait que le composé 48/80 est histamino-libérateur, or l'injection préliminaire d'anti-IgE empêche l'action du 48/80. Puisque ce composé agit spécifiquement sur les mastocytes, ce résultat indique que les mastocytes sont responsables des réactions allergiques r  ag  niques.

Rappelons aussi que l'histamine a été mise en évidence dans la lymphe qui s'écoule des lésions allergiques cutanées de type immédiat.

Nous avons fait des dosages dans une consultation d'allergologie, c'est-à-dire chez des personnes présentant les divers types d'allergies, avant ou après désensibilisation, avant ou après traitement. Les résultats montrent un taux statistiquement plus élevé que chez le sujet normal. Les taux les plus élevés s'observent chez les asthmatiques. Il y a quelques cas ou le taux est bas, il peut s'agir alors de malades traités par les cortico  ides ou d'urticaires cholinergiques (ceci peut être un diagnostic différentiel,) mais il y a aussi des sujets chez lesquels on ne trouve aucune explication à ce taux bas.

En pratique médicale courante, le dosage d'histamine systématique dans l'allergie n'a pas un intérêt très grand, les tests cutanés suffisent en général au diagnostic.

D'après les résultats obtenus, nous voyons que le taux d'histamine est souvent supérieur à la normale mais n'atteint pas des valeurs considérables; le taux le plus élevé que nous ayons eu est de 230 $\mu\text{g/l}$. Le taux moyen est statistiquement de 70 $\mu\text{g/l}$ avec une erreur standard de $\pm 10 \mu\text{g/l}$.

C - Mastocytoses

La pathologie du mastocyte est très vaste. Il existe des affections dans lesquelles le mastocyte intervient à côté d'autres facteurs. Dans les mastocytoses le trouble primitif est la prolifération anormalement élevée des mastocytes (69). Les plus connues sont les formes cutanées (urticaire pigmentaire); les infiltrations viscérales sont nombreuses (osseuses, hépatiques, spléniques, ganglionnaires, hématopoïétiques, gastro-intestinales). Une étude a été faite à Boston sur 11 cas d'urticaire pigmentaire chez des enfants. Outre la mastocytose, l'élévation du taux tissulaire et urinaire de l'histamine est importante. Chez un enfant de 10 mois qui présentait des troubles respiratoires, des douleurs abdominales et des lésions cutanées, un dosage d'histamine de la peau a été pratiqué il a donné 378 $\mu\text{g/g}$ de tissu, presque 20 fois le taux normal.

Riley, en 1953, trouve une quantité importante d'histamine dans les mastocytomes, un enfant avait un taux de 1 mg d'histamine par gramme de tissu.

D'autre part, il est intéressant de noter que sur les 11 cas étudiés précédemment, 5 avait des parents ayant une maladie allergique.

Les mastocytoses peuvent se manifester par un ulcère peptique, or on sait que l'histamine augmente la sécrétion acide gas-

Figure 4

Résultats obtenus dans une consultation d'allergologie

	diagnostic	ancienneté	gravité	médicaments	désensibilisation	histamine en $\mu\text{g/l}$
Mme G. 49 ans	bronchite asthme	6 ans	crises nécessitant l'hospitalisation	corticoides	CCB	70 après désensibil.
Mons P. 25 ans	asthme	rhinorrhée	dyspnée depuis un mois	cortancyl	poussière plume	IIO
Mlle L. 30 ans	conjonctivite pharyngite	enfance			pollen, Allpyral poussière plume	I00
Mons D. 64 ans	asthme bronchorrhéique	4 ans	crises tous les jours			I15 I00
Mons C. 22 ans	asthme	enfance	crise tous les 15 jours	Cortisone	poussière plume	I30-200 après dé- sensibil.
Mons. G. 24 ans	rhinite asthme	4 ans	s'aggrave	polaramine inactive	pollen en 67 poussière plume	95 230
Mme D. 47 ans	asthme rhinite	enfance		triamcinolone cortancyl	poussière plume	90
Mons. G. 43 ans	pollynose urticaire asthme	le rhume des foins précé- de l'asthme		corticoides tavégyl	pollen en 65 poussière en 67	60-125
Mons K. 16 ans	asthme	enfance	s'aggrave		poussière plume sans résultat	I00
Mme M. 20 ans	urticaire	7 mois		atarax		90

dans 8 cas d'asthme : I00-40-15-65-25-I30-25-60

dans 3 cas de rhinite : 75-I10-I0

dans 2 allergie médicamenteuse : 45-I0

dans 4 urticaires : 45-35-I5-30

dans 1 oedème de Quicke : 25

trique. Y aurait-il là une relation de cause à effet ? Ceci n'a pu encore être établi.

Dans les mastocytoses, c'est l'histamine urinaire qui sert à la surveillance au cours du traitement.

D - Syndrômes myéloprolifératifs

Dans ce groupe de maladies :

- les leucémies myéloïdes chroniques (prolifération de la lignée granulocytaire), dont l'étiologie est connue dans un certain nombre de cas : radiations ionisantes ou benzène.

Elles se caractérisent par une anémie avec splénomégalie, une forte hyperleucocytose avec myélocytose et basophilie fréquente. Les plaquettes sont normales ou augmentées. La présence du chromosome Philadelphie est fréquente. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont abaissées dans la plupart des cas.

- La maladie de Vaquez (prolifération prédominante des érythroblastes).

La polyglobulie s'accompagne d'une augmentation des lignées myéloïdes et plaquettaires.

- La splénomégalie myéloïde, qui succède le plus souvent à une maladie de Vaquez, s'accompagne d'une anémie.

- Les thrombocytopénies font partie des syndrômes myéloprolifératifs : nous n'avons pas fait de dosage d'histamine dans ce dernier groupe.

I) Leucémie myéloïde chronique (LMC) et états leucémoides.

Des dosages d'histamine ont été faits pour la première fois par la méthode biologique, chez des sujets atteints de LMC, en 1936, par des chercheurs de la clinique du Professeur Daniélopou, en Roumanie. Le taux très élevé dans la LMC non traitée a diminué

avec le traitement. La valeur pratique de ces dosages a été prouvée dans le diagnostic différentiel entre une réaction leucémoïde et la LMC, alors qu'aucun signe clinique ou hématologique ne permettait un diagnostic. Le taux normal fait rejeter la LMC, ce qui a été prouvé par l'évolution de la maladie (28).

Ces chercheurs ont conclu à la supériorité de leur test, étant donné que dans certains cas de LMC le chromosome Philadelphie n'a pas été retrouvé et que la réaction des phosphatases alcalines leucocytaires peut être normale. Ces auteurs n'ont jamais trouvé de cas de LMC non traitée dans lesquels le taux d'histamine sanguine soit au dessous de 1 gamma par millilitre de sang.

Pourquoi l'histaminémie est-elle augmentée seulement dans la LMC ? Ceci est dû à l'abondance de basophiles leucémiques dans le sang de ces malades. Ces basophiles sont particulièrement riches en histamine, alors que dans certaines polyglobulies secondaires les basophiles sont normaux et le taux d'histamine est normal. Dans les réactions leucémoides non leucémiques, ce sont surtout les neutrophiles qui sont augmentés.

Des travaux effectués par Mitus et Kiossoglou à Boston (49) sur les phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) montrent que dans un petit nombre de cas, les résultats ne concordent pas toujours avec les résultats schématiques suivants :

PAL		<u>figure 5 : PAL</u>
LMC	bas	
réaction leucémoïde	haut	
Vaquez	haut	
polyglobulie secondaire	normal	

Rappelons que le taux normal des phosphatases alcalines leucocytaires est de 25 à 150 pour 100 leucocytes. Les PAL sont élevées en faveur d'une polyglobulie. Dans le diagnostic différentiel entre les réactions leucémoides et les LMC, un taux bas de PAL est en faveur de la LMC, mais un taux élevé ne l'exclut pas. D'autre part, les taux bas de PAL ne sont pas toujours en corrélation avec la présence du chromosome Philadelphie. Le chromosome PhI et un taux bas de Pal sont souvent associés mais ceci n'est pas absolu. Un taux bas, normal ou élevé de PAL peut se voir avec le chromosome PhI, inversement un taux bas de PAL peut ne pas s'accompagner du chromosome PhI. Les PAL se mesurent dans les neutrophiles matures et les chromosomes Philadelphie dans les cellules immatures, ces deux populations ne sont pas comparables, elles peuvent coexister dans des proportions très variables et ceci peut être responsable des variations trouvées.

D'autre part, de nombreuses maladies peuvent abaisser le taux des PAL, on trouve même des taux bas ou nuls dans la polyglobulie primitive. Ceci est dû au caractère pathologique des polynucléaires. Un taux bas de PAL, en dehors d'un tableau évident de LMC doit être interprété avec prudence. Il faut tenir compte d'une possibilité de thrombopénie ou d'anémie, facteurs favorisant l'abaissement des PAL.

Le chromosome Philadelphie n'est pas toujours retrouvé dans la leucémie myéloïde chronique. Les travaux de Ezdinli et Sokal (21) montrent que dans 15 % des cas de LMC, ce chromosome est absent, ce qui définit deux types de la LMC dont les caractères s'opposent ainsi :

<u>chromosome PhI présent</u>	- moyenne d'âge : 48 ans
85 %	- évolution en 40 mois
	- P.L très abaissées, globules blancs et plaquettes augmentés
	- très sensible à la première thérapeutique
<u>chromosome PhI absent</u>	- moyenne d'âge : 66 ans
15 %	- évolution en 8 mois
	- P.L moins diminuées, globules blancs et plaquettes moins augmentés
	- peu sensible à la première thérapeutique.

La présence du chromosome Philadelphie n'est pas non plus pathognomonique, puisque récemment on a décrit des cas de syndrome de Down (mongolisme), accompagnés du chromosome PhI, sans aucun syndrome clinique ou hématologique de LMC (26).

Donc seule une hyperhistaminémie importante est retrouvée exclusivement dans la LMC non traitée. On peut obtenir plus de mille fois le chiffre normal. La présence du chromosome Philadelphie ou l'activité des phosphatases alcalines leucocytaires ne sont pas spécifiques.

a) Observation d'un cas de LMC benzénique

Il s'agit d'un homme de 40 ans, peintre au pistolet, qui utilise des solvants contenant du benzène. Lors d'un examen sys-

tématique, au début du mois de septembre 1965 on découvre une modification de la formule sanguine : 3.500.000 Globules rouges et 39.000 globules blancs. Le 23 Septembre : 51.000 GB avec apparition de métamyélocytes et de myélocytes. La rate était palpable. Le diagnostic est confirmé par la ponction sternale, les éléments myéloïdes y sont en grande quantité mais sans monstruosité.

Au mois de décembre : 77.400 GB. Le malade suit un traitement au busulban. Le 22 Janvier la formule était normale mais il y avait un chromosome PhI. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont un peu élevées, ce qui est inhabituel dans la LMC, elles sont élevées en général dans les polyglobulies primitives, la splénomégalie myéloïde ou lors d'une phase d'acutisation de la LMC.

En Septembre 1966 : 14.800 GB mais toujours 3 myélocytes
En décembre : 37.000 GB on reprend le busulban. En février 1967 la formule est à nouveau normale. Le 5 Janvier 1969 on pratique un dosage d'histamine : 1.500 µg/l. La formule est alors : 4.110.000 GR, 18.000 GB avec 2 % de myélocytes. Le dernier dosage d'histamine au mois de septembre montrait 1.800 µg/l.

Cette observation montre que le taux d'histamine peut rester élevé même après le traitement et que les phosphatases alcalines leucocytaires peuvent ne pas être abaissées dans la LMC, malgré la présence du chromosome Philadelphie.

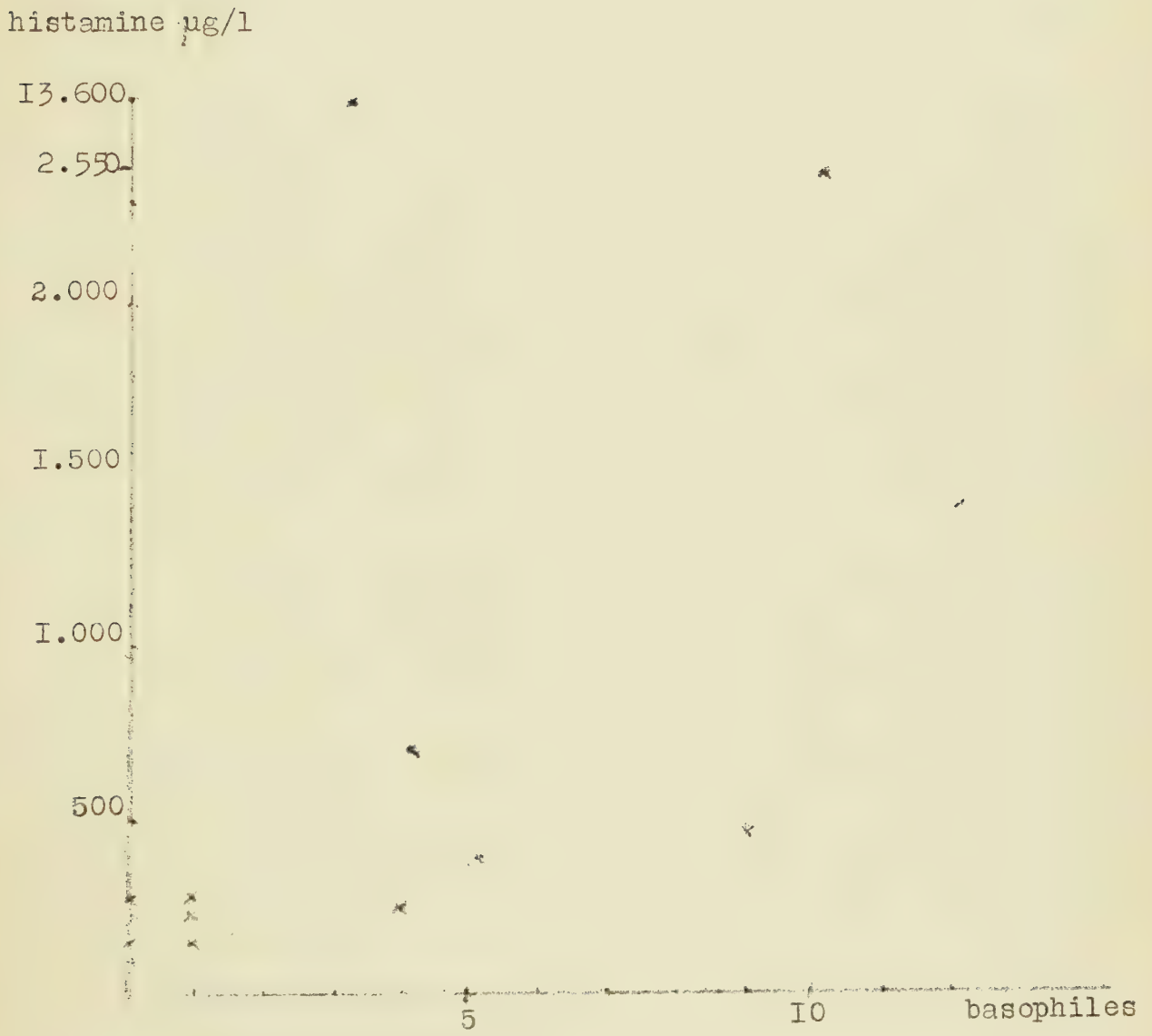
b) Dosages dans divers cas de LMC

Dans les dix dosages que nous avons faits, le taux d'histamine a toujours été élevé. Dans trois cas, les PAL ont été normales ou très peu abaissées. Dans deux cas, on n'a pas retrouvé le chromosome Philadelphie. Il faut noter que le pourcentage des

Figure 6

DOSAGES FAITS DANS DES CAS DE LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES

	date	histamine	durée	PAL	traitement	leucocytes	basophiles	Ph I
Mons G 55ans	8-12 16-2	6.800 300	découverte	45-22	mis au misulban	202.000 6.200	I	+
Mons T 37ans (benzène)	26-1	285	depuis mai 69	I-1	misulban depuis mai 69	7.400	4	+
Mme L. 75ans	26-1	13.600	symptômes depuis un an	0-0	misulban depuis 15 jours	174.000	3	+
Mons F 29 ans	I9-I	très élevé	4 ans	5-5	misulban	97.000	2	0
Mons J 65ans	I2-1	680	8 ans	I2	cures de misulban	4.200	9	0
Mons M		900						non recherché
Mons P 43ans (benzène)	3-1-69 sept 69	1.500 1.800	4 ans	II4	misulban	15.600	I2	+
Mme L	I-I2	I.000						
Mme M 71ans	26-1	2.550	I967	0	misulban	19.200	I0	+
Mme G	23-2	2.900						



polynucléaires basophiles a été très variable dans ces cas allant de 1 à 12 % et sans parallélisme avec le taux d'histamine.

c) Les hyperleucocytoses préleucémiques.

Les examens de dépistage, de plus en plus fréquents révèlent des anomalies hématologiques, sans signes cliniques. Dans un certain nombre de cas, une LMC se déclare dans les mois qui suivent.

Ce qui nous intéresse ici, est l'utilisation du dosage de l'histaminémie dans le dépistage de la leucémie myéloïde chronique chez des personnes exposées aux dérivés du benzène et aux Rayons X.

L'effet toxique des radiations sur le sang est connu depuis longtemps radiologistes, éléments radioactifs artificiels, explosions atomiques. Chez les survivants d'Hiroshima, la fréquence des leucémies a augmenté pendant 5 ans et on a observé surtout des LMC (43).

Dans les stades initiaux de la leucémie (20), les réactions leucémoides sont fréquentes. Les troubles hématologiques sont les premiers à apparaître : hyperleucocytose avec éosinophilie, anomalies des globules rouges, légère hyperplaquettose, et quelquefois apparition de myélocytes. L'anémie et la splénomégalie ne viennent que plus tard. Le début peut aussi se manifester par une insuffisance médullaire.

Le benzol est connu comme étant un toxique aplasiant. Bousser et Tara (7) ont rapporté 3 cas de leucémie myéloïde benzolique dans lesquelles une hyperleucocytose avec éosinophilie et basophilie a été observée dans la période pré-leucémique. Donc un état leucémoïde, une hyperleucocytose trainante, une insuffisance médullaire avec cytopénie peuvent être le début d'un état pré-

leucémique.

Nous disposons de deux observations :

- une hyperleucocytose chez un travailleur qui utilise le benzol.
- un accident d'irradiation.

Dans les deux cas le taux d'histamine était augmenté, bien qu'il n'y ait pas de signes de la maladie. Doit-on considérer que ce sont des états pré-leucémiques?

Observation I.

Monsieur B. travaille comme héliogreveur depuis 12 ans et utilise des dérivés du Benzol. Depuis quelques années, il présente une hyperleucocytose isolée, ses globules blancs oscillent entre 10.000 et 14.000 /mm³. Récemment on a mis en évidence des polynucléaires neutrophiles de petite taille et des métamyélocytes. Il ne présente pas de splénomégalie. Ces anomalies furent passagères et ne furent pas retrouvées dans la dernière formule, 5.000.000 GR, 8.600 GB, 63 polynucléaires, 11 éosinophiles, 0 basophiles, 222.000 plaquettes. Le taux d'histaminémie était de 240 µg/l chez ce patient. Seule l'éosinophilie persiste.

Observation 2.

Monsieur D, 40 ans a réparé au mois de Juin 1969 un appareil de fluorescence X dans la partie mécanique duquel la cuillère présentait une radioactivité inhabituelle. Une formule sanguine faite peu après montre : 4.700.000 GR, 17.000 GB, 73 % de neutrophiles, 6 éosinophiles, 0 basophiles, 442.000 plaquettes. Il ne présente aucun signe fonctionnel et ne reçoit aucun traitement.

Au mois de septembre, la formule est à peu près identique : hyperleucocytose avec polynucléose. Le dosage d'histamine est alors : 150 µg/l.

Le 11 Décembre : 4.725.000 GR, 26.150 GB avec apparition de myélocytes.

Le 14 Février 1970 : 4.600.000 GR, 26.000 GB, 580.000 plaquettes, 5 % de cellules immatures granulocytaires, 1 basophile.

Le 2 Mars, le taux d'histamine est à 180 µg/l.

Le 25 Mars le caryotype est normal, et il y a apparition d'adénomégalies.

Dans la dernière numération, il y a 5 % de myélocytes et 2 % de métamyélocytes, 4.550.000 GR, 13.400 GB, 358.000 plaquettes, 4 éosinophiles et 0 basophile.

Les phosphatases alcalines leucocytaires sont nulles : 0-0 %.

En résumé, il y a une hyperleucocytose avec augmentation des plaquettes, du taux d'histamine, des éosinophiles, un abaissement des PAL, donc une évolution nonfavorable qui peut faire craindre un syndrome myéloprolifératif.

Le dosage de l'histaminémie peut donc aider au diagnostic des états pré-leucémiques surtout lorsqu'il y a polynucléose sans chromosome Philadelphie et avec un taux normal de phosphatases alcalines leucocytaires, car parfois on se trouve devant des polynucléoses qui peuvent avoir une autre cause, en particulier un foyer infectieux.

Un taux élevé d'histamine peut être considéré comme un symptôme précoce de la LMC, en effet l'histaminémie est augmentée très tôt, avant l'apparition des signes cliniques. Ce dosage présente beaucoup moins d'intérêt dans les LMC déclarées.

2) Maladie de Vaquez

Le taux de l'histaminémie est augmenté dans la maladie de Vaquez, bien que la polynucléose soit faite surtout de neutrophiles et d'éosinophiles. Certains symptômes accompagnant la maladie semblent dûs à l'histamine : urticaire, prurit, troubles digestifs. Ces symptômes ont pu être supprimés par les antihistaminiques. Ces troubles sont les mêmes que ceux qui accompagnent les mastocytoses.

Les maladies de Vaquez traitées voient leur taux baisser en même temps que leurs symptômes. Des études ont montré que la basophilie est aussi la cause de l'élévation de l'histamine dans ce syndrome myéloprolifératif.

Gilbert de New-York (23) a démontré qu'il y avait une augmentation de l'activité de l'histidine décarboxylase contenue dans les leucocytes, au cours de la maladie de Vaquez. Cette enzyme accroît le taux d'histamine des leucocytes.

Dans tous les cas de polyglobulie primitive que nous avons examinés, l'histaminémie était augmentée, et dans un cas s'était accrue malgré le traitement. Dans quelques cas les phosphatases alcalines leucocytaires étaient nulles.

3) Autres affections hématologiques

Nous avons dosé l'histamine dans diverses affections comportant des anomalies leucocytaires et/ou érythrocytaires. Les résultats suivants ont été trouvés :

dans 4 maladies de Hodgkin : 140 - 85 - 85 - 45 µg/l

dans 5 anémies : 25 - 40 - 105 - 75 - 40 µg/l

dans 3 leucoses myélo-monocytaires : 90 - 30 - 100 µg/l

dans 3 leucoses aiguës : 40 - 235 - 25 µg/l.

Figure 8 - Polyglobulies primitives

diagnostic	date	histamine	durée	PAL	traitement	leucocytes	basophiles	Ph I
Mme D. splénomégalie 65ans myéloïde	I2-1	200	Aôût 1969	0-0	rien	16.800	0	0
Mons P Vaquez 85ans	I9-1 9-3	460 720	I2 ans		P 32	16.000 11.000	5 4	
Mme. V Vaquez 45ans	I6-2	I40	Sept. 69		misulban	5.500	I	
Mons M Vaquez 65ans	I6-2	I60	I965		misulban	3.200	0	
Mons C Vaquez 80ans	23-2	225	découverte récente	0-0	symptomatique	8.200	0	0
Mme F. Vaquez	9-3	215	I965		P 32	8.100	I	
MonsH polyglobulie	2-3	225		0-0				

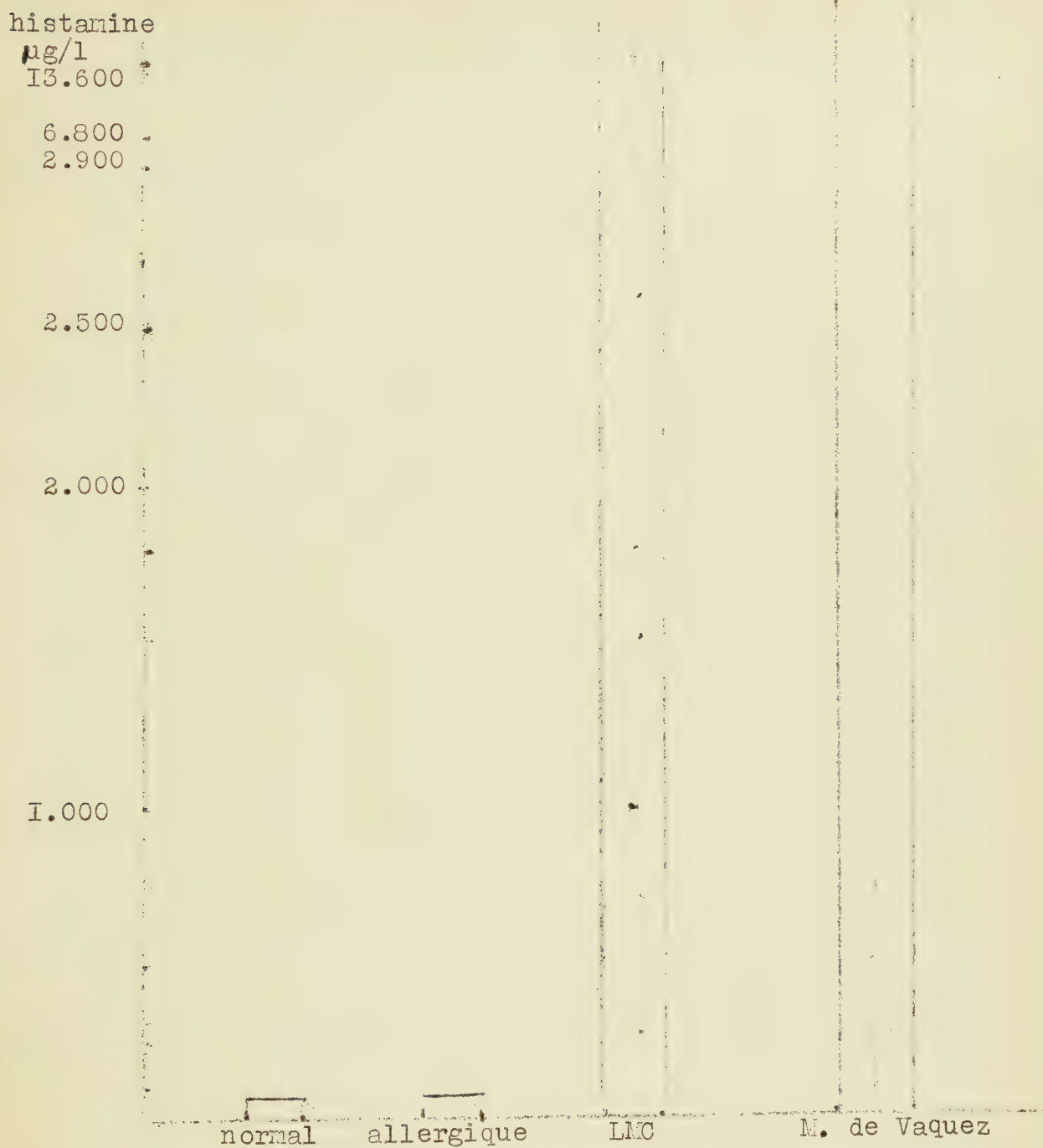


Fig. 9 Résultats des dosages d'histaminémie.

dans 3 leucémies lymphoïdes chroniques : 140 - 500 - 45 µg/l

dans 2 polyglobulies non myéloprolifératives : 75 - 60 µg/l

dans 2 splénomégalies secondaires : 110 - 75 µg/l

dans 1 pancytopénie : 40 µg/l

Il est intéressant de noter que dans nos deux cas de polyglobulies liées à une insuffisance respiratoire, le taux a été normal. Ce résultat est confirmé par Ruff. De même deux splénomégalies secondaires ont eu des taux presque normaux.

Le taux d'histaminémie peut-être élevé dans d'autres hémopathies malignes : leucoses aiguës ou leucémies lymphoïdes chroniques.

V - DISCUSSION

L'histaminémie a été trouvée augmentée dans toutes les leucémies myéloïdes chroniques, dans toutes les polyglobulies primitives que nous avons examiné. Ceci confirme les travaux réalisés grâce au dosage biologique de l'histamine. Dans l'état actuel de nos connaissances, un taux normal d'histamine permet d'exclure un syndrome myéloprolifératif; on ne peut cependant affirmer que l'augmentation de l'histaminémie soit un symptôme constant des états pré-leucémiques. Un taux élevé doit faire rechercher d'abord une leucémie myéboïde chronique ou une maladie de Vaquez. D'autres hémopathies malignes peuvent s'accompagner d'une hyperhistaminémie, ce qui apporte un intérêt supplémentaire à ce dosage.

Sur le plan physiopathologique, l'hyperhistaminémie des syndromes myéloprolifératifs ouvre la voie à l'étude métabolique des hémopathies malignes : d'autres intermédiaires chimiques devraient être dosés dont on sait qu'ils sont d'origine leucocytaire

C O N C L U S I O N S

L'histaminémie est augmentée dans les syndrômes myéloprolifératifs. Ce fait est connu depuis longtemps grâce au dosage biologique. Dans ce travail, nous avons cherché à vérifier l'intérêt clinique des dosages de l'histamine par la méthode fluorométrique, que sa récente automatisation permet de pratiquer sur des groupes importants de sujets.

Nos résultats confirment que le dosage de l'histamine sanguine peut aider au diagnostic des syndrômes myéloprolifératifs. L'histamine a été trouvée augmentée dans toutes les leucémies myéloïdes chroniques que nous avons examinées. Le taux le plus élevé a été de 13.600 $\mu\text{g/l}$, alors que le taux normal est de 40 à 70 $\mu\text{g/l}$. Le chromosome Philadelphie a été absent dans deux de nos cas. Les phosphatases alcalines leucocytaires étaient normales dans trois de nos cas. L'histamine diminue après le traitement par le busulban. Ces résultats concordent avec les résultats des dosages biologiques obtenus en 1936 par Gingold.

Dans les polynucléoses non leucémiques que nous avons observées, le taux a été normal. Dans nos cas de maladie de Vaquez, le taux a été élevé : une polyglobulie qui s'accompagne d'une élévation de l'histamine doit orienter vers le diagnostic de maladie de Vaquez.

Nous avons trouvé un taux d'histamine élevé chez deux sujets chez qui un état pré-leucémique pouvait être suspecté :

- une polynucléose chez une personne exposée au benzène,
- une polynucléose chez une personne ayant subi une irradiation aiguë accidentelle.

Ce fait doit faire maintenir une surveillance étroite de ces patients.

Au point de vue pratique, dans le cadre de la médecine du travail, nos résultats permettent de suggérer des études plus larges dans les polynucléoses, chez les sujets exposés aux dérivés du benzène et aux radiations ionisantes.

Il est possible que le dosage de l'histamine se révèle être un moyen de dépistage précoce d'un état pré-leucémique.

Vu, le Doyen

BROUET

Vu, le Recteur

MILLET

Vu, le Président

M. GAULTIER

B I B L I O G R A P H I E

1 - ARCHER G.T.

Release of histamine from mast cells by tissue extracts.

Nature 182 : 726, 1958

2 - BARSOUM G.S. et GIDDUM J.H. -

The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. J. Physiol. Lond. 85 : I-14 1935

3 - BENOS -

Contribution à l'étude de l'action de l'histamine et des anti-histaminiques. Thèse Médecine. Paris. Arnette 1954

4 - BERNARD J. -

Leucopénies et leucocytoses modérées. Actualités hématologiques. Première série. Masson et Cie. Paris 1967

5 - BLANCHETON -

L'hyperleucocytose benzénique. Thèse Paris 1950

6 - BOUSSER J. - CHISTOL D. et OUTZEKOVSKY G. -

Les débuts de la leucémie myéloïde chronique.

N.R.F. hémato. 1962. 2 : 358

7 - BOUSSER J. et TARA S. -

A propos de trois cas de leucémie myéloïde chronique d'origine benzolique. Arch. Mal. Prof. 1951, 12 : 399

8 - Branche Américaine de l'histamine-club, 11 Avril 1961. Les méthodes employées pour l'étude du métabolisme et de la libération de l'histamine J. Physiol. Paris 53 : 847, 1961

9 - BRETT E.M. - BEALE H. and T. FRIEDMAN -

British Journal of dermato. vol 79- n° 4 - 1967

10 - CARLINI E.A. et GREEN J.P. -

The measurement of histamine in brain and its distribution
Biochem. Pharmacol. 12 : 1448, 1963

II - CIBA -

Symposium on histamine. Churchill. London 1956

I2 - CHARLIER R. -

Pharmacology of butylamine substitute. Arch. Int. Pharmacodyn.
97 : 401, 1954

I3 - CODE C.F. et HINGH R. -

The isolation of histamine from the white cell layer of cen-
trifuged rabbit blood. J. Physiol. 90 : 501, 1937

I4 - CODE C.F. -

The quantitative estimation of histamine in blood. J. Physiol
London 89 : 257, 1937

I5 - DALE H.H. et LAIDLAW P.P. -

The physiological action of Biminazothylamine. J. Physiol.
London 41 : 318, 1910

I6 - DEMIS and ZIMMER -

Archives of inter. Médecine. Mars 1963, vol III p. 309

I7 - DEMIS D.J. - BROWN D.D.

J. Invest. Dermatol. 1961, 4 : 253

I8 - DEMIS D.J. - WALTON and HIGDON -

Archives of dermatol. 83 : 127, 1961

I9 - Dian SAMPON and ARCHER G.T. -

Release of histamine from human basophils. Blood 29, 5, 1967

20 - DUHAMEL G. -

Etats leucémoides et stades initiaux des leucémies. CANCER 13
28, 1964

21 - EZDINLI E.Z. - SOKAL J.E. -

Philadelphia-chromosome positive and négative chronic myelocytic leukemia. Annals of Internal medecine : 72, 2 : 175, 1970.

22 - FASQUELLE - BARBIER - DAGUET - GOULLET -

Eléments d'immunologie générale p. 325. Masson

23 - GILBERT H.S. - WARNER R.P. - WASSERMAN -

A study of histamine in myeloproliferative disease. Blood
28 : 795; 1966

24 - GINGOLD N. et coll.

L'histaminémie dans le diagnostic différentiel de la leucémie myéloïde chronique. Rev. Roum. de Medecine int. 3 : 129, 1966

25 - GINGOLD N. -

L'histaminémie dans le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique. Sté française d'hémato. décembre 1967, P. 386

26 - GINGOLD N. -

L'histaminémie dans le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique. Strasbourg médical 5 : 405, 1969

27 - GINGOLD N. -

Un élément nouveau dans le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique Bull; Acad. Med. Roum. 8, 1939

28 - GINGOLD N. -

Un nouveau moyen de diagnostic différentiel des leucémies et des réactions leucémoides. Le sang 13 : 920, 1939

29 - GINGOLD N. -

Zur differential diagnose zwischen chronischer leukamie und myeloisch leukamoiden. Blutbild klinische. Wehr 18 : 1217, 1939

30 - GRAHAM H.T. - LOWRY O.H. - WHEELWRIGHT F. - LENZ M.A. and

PARISH H.H. -

Distribution of histamine among leukocytes and platelets.

Blood 10 : 467, 1955

31 - HUFF -

Simplified technic for estimation of histamine blood. Lab.

Clin. Med. 67 : 1044, 1966

32 - HUMPHREY J.H. and JACQUES R. -

The release of histamine and 5-hydroxytryptamine from platelets by antigen-antibody reaction in vitro. J. Physiol. 128 : 9, 1955

33 - Immunoglobulin E.A new class of human immunoglobulin. Bull.

World Health Organization 38 : 151, 1968, in Press.

34 - ISHIZAKA K. and ISHIZAKA T. DENVER. -

Human reaginic antibodies and Immunoglobulin E J. of allergy
42 : 330, 1968

35 - ISHIZAKA K. and ISHIZAKA T. -

Identification of gamma E antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 99 : 1187, 1967

36 - ISHIZAKA K. - ISHIZAKA T. and TERRY W.D. -

Antigenic structure of gamma E globulin and reaginic antibody
J. Immunol. 99 : 849, 1967

37 - KAPLOW L.S. -

A histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow. Blood 10 : 1023, 1955

38 - KIOSSOGLOU K.A. - MITUS W.J. - DAMASHEK W. -

Cytogenetic studies in chronic myeloproliferative syndrome
Blood 28 : 241, 1966

39 - KONG-00-Goh et SCOTT N. - SWISHER -

Specificity of the Philadelphia chromosome. Cytogenetic studies and myeloid metaplasia. Ann. Intern. Med. 1964, 61 : 609

40 - KRAUS S. - SOKAL I.E. et SANDBERG A.A. -

Comparison of Philadelphia positive and negative patients with chronic myelocytic leukemia. Ann. Int. Med. 1964, 61 : 625

41 - LOWRY O.H. - GRAHAM H.T. - HARRIS F.B. - PRIEBAT M.K. - MARKS A.R. and BERGMAN R.U. -

The chemical measurement of histamine in blood plasma and cells. J. Pharmacol. and exp. therap. 112 : 116, 1954

42 - Mc INTIRE F.C. - WHITE F.B. et SPROULL M. -

The determination of histamine with 2-4 dinitrofluorobenzène Arch. Bioch. 29 : 376, 1950

43 - Mc LONEY W. et LANGE R. -

La leucémie des survivants des bombardements atomiques. Observation sur les phases précoces de la leucémie. Blood 9 : 663, 1954

44 - MAROU I. - GINGOLD N. et PARHON C.C. -

L'histamine dans les maladies du sang. Bull. Acad. Med. Roum. 131, 1937

45 - MARCU I. - PARHON C.C. et COSMA G.H. -

La teneur en histamine du sang normal et pathologique. Bull. et mem. soc. med. hop. Bucarest 18 : 246, 1936

46 - MERKLEN - BERTHAUX -

Immunologie générale et immunologie médicale, 124

47 - MEYER P. -

Le rôle de l'histamine dans les états allergiques, Thèse méde

cine Paris 1957

- 48 - MIDDLETON E. Jr. SHERMAN W.B. - FLEMING W. et VAN ARSDEL P.P. Jr. Some biochemical characteristics of allergic histamine release from leukocytes of ragweed sensitive subjects J. Allergy 31 : 448, 1960
- 49 - MITUS W.J. and KIOSSOGLOU K.A. -
LAP in myeloproliferative syndrome. Annals of the New York academy of sciences, vol 155, art. 3, 1968
- 50 - MITUS W.J. - BERGONA J.L. - MEDNIKOFF J.B. and DAMESHEK -
ALKALINE phosphatase of mature neutrophils in chronic forms of myeloproliferative syndrome. Amerc. J. Clin. path. 30 : 285 1958
- 51 - MOTA I. - BERALDO W.T. - FERRI A.G. and JUNQUEIRA L. -
Action of 48/80 on the mast cell population and histamine content of the wall of the gastro intestinal tract of the rat Histamine ciba foundation symposium, Little, Brown and company P. 47, 1956
- 52 - MOVAT H.Z. - MUSTARD J.F. - FAICHMAN N.S. and URINHARAT -
Platelet aggregation and release of ADP serotonin and histamin associated with phagocytosis of antigen-antibody complexes Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120 : 232, 1965
- 53 - NEVEU T. -
Contribution à l'étude du métabolisme de l'histamine, Masson 1960
- 54 - NORDEN et coll.
Blood histamin and serum vit B12 in polycythemia vera, chronic myeloid leukemia and other myeloproliferative disorders, X° congr. Soc. Europ. d'hémato. Strasbourg. 1965

- 55 - OATES J.A. - MARSH E. et SJOERDSMA A. -

Studies on histamin in human urine using a fluorometric method of assay. Clin. Chim. Acta. 7 : 488, 1962

- 56 - PARROT et LABORDE -

J. Physio. 47 : 263, 1955

- 57 - PARROT J.L. - FLAVIAN N. - SAINDELLE A. et RUFF F. -

Les différentes techniques de dosage de l'histamine. Rev. Med Tours. 6 : 677, 1965

- 58 - PARROT J.L. - NICOT G. -

Le rôle de l'histamine dans l'intoxication alimentaire au poisson Alim. et Vie 53-76, 1965

- 59 - PARROT J.L. et REUSE J. -

Rôle physiologique et physiopathologique de l'histamine J. Physio. Paris 46 : 99, 1954

- 60 - PEPNOW - BAND - WALDENSTROM -

Journal Med. 23 : 16, 1957

- 61 - PIADÉ R. -

De quelques aspects du métabolisme de l'histamine et de leur interprétation en clinique humaine, Thèse Paris 1962

- 62 - RAMEL P. et coll.

L'histamine dans les conserves de poisson. Rev. Hyg. Med. Soc 13 : 73, 1965

- 63 - REMY L.A. -

Etude expérimentale et clinique de quelques propriétés de l'histamine. Thèse Med. Paris 1958

- 64 - RENOUX M. - MIKOL C. -

Intérêt du dosage fluorométrique de l'histamine libérée par le sang du lapin au cours d'une réaction antigène-anticorps.

Sté Française d'allergologie

- 65 - ROBERTS M. and ADAM H.M. -
British J. of Pharmacology 5 : 526, 1950
- 66 - ROSENTHAL S.M. et TABOR H. -
An improved colorimetric method for the estimation of histamine, J. Pharmacology exp. therap. 92 : 425, 1948
- 67 - RUFF F. - SAINDELLE A. - DUTRIPON E. - PARROT J.L. -
Automatisation du dosage fluorométrique de l'histamine, Technicon symposium européen, Brighton, 1967, 2 = 217
- 68 - RUFF F. - SAINDELLE A. - DUTRIPON E. et PARROT J.L. -
Continuous automatic fluorometric evaluation of total blood histamine, Nature 214 : 279-281, 1967
- 69 - SAGHER and EVEN-PAZ
Mastocytosis and mast-cell.
- 70 - SANDBERG A.A. - ISHIHARA T. - GROSWHITE L.H. et HANSCHKA T.S.
Comparison of chromosome constitution in chronic myelocytic leukemia and other myeloproliferative disorders. Blood, Baltimore 20 : 393, 1962
- 71 - SHAYER R.W. et COOPER J.A. -
Metabolism of C I4 histamine in man. J. appl. physiol 9: 481, 1956
- 72 - SHAYER R.W. -
Histamine metabolism, Congress Allergology Paris, 377, 1958
- 73 - SHAYER R.W. -
Synthesis of histamine -2-C I4-imidazole. J. Amer. chem. soc. 74 : 2440, 1952
- 74 - SCHULTZ H.J. - CODE C.F. -
Arch. of dermatology 80 : 44, 1958

- 75 - SHELLEY W.B. and JUHLIN L. -

Functional cytology of the human basophil in allergic and physiologic reactions. *Technic and atlas blood*, 19 : 208, 1968

- 76 - SHORE P.A. - BURKHALTER A. and COHN V.H. -

A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 127 : 182, 1959

- 77 - TABOR H. - MEHLER A.H. et SHAYER R.W. -

Isotopic measurements on the oxydation of histamine to imidazoleacetic acid in vivo, *J. biol. chem.* 200 : 605, 1953

- 78 - TANAKA K.B. - VALENTINE W.N. et FREDERICKS R.E. -

Diseases or clinical conditions associated with low leukocyte alkaline phosphatase. *N.F.J.M.* 262, 912, 1960

- 79 - TANZER J. - HALPE A. - BENSIMON P. et BERNARD J. -

Intérêt pratique de l'étude cytochimique de la P.L. dans la LMC, *Presse médicale* 58 : 46, 1965

- 80 - THEROND C. -

L'allergie, 47, 1964

- 81 - THIERSCH J.B. -

Histamine and histaminase in chronic myeloid leukemia, *J. exp biol. med. sci.* 25 : 75, 1964

- 82 - THIERSH -

Manuel d'allergologie, 75, 1964

- 83 - UNGER G. -

Mechanism of histamine release, *Ciba symposium on histamine* J. and A. Churchill, London 431, 1956

- 84 - VALENTINE et coll.

In the leukemias, Academic Press, New-York, 1957

- 85 - VAN ARSDEL and MIDDLETON -

The effect of hyposensitization on the in vitro histamine release by specific antigen. J. allergy, 32 : 348, 1961

- 86 - VAN ARSDEL -

Effect of specific hyposensitization on histamine release
from human leucocytes, Fed. proc. 2 : 632, 1965

- 87 - VAN ARSDEL - MIDDLETON - SHERMAN and BUCHWALD -

A quantitative study on the in vitro release of histamine from leukocytes of atopic persons, J. Allergy 29 : 429, 1958

- 88 - ZITOUN R. - REYES F. - GUILLERM M. et BOUSSER J. -

Les phosphatases alcalines leucocytaires dans les leucémies
aigues et les syndrômes myéloprolifératifs chroniques, Sem.
Hop. 44 : 2085, 1968

[illegible]

